Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2012/2013

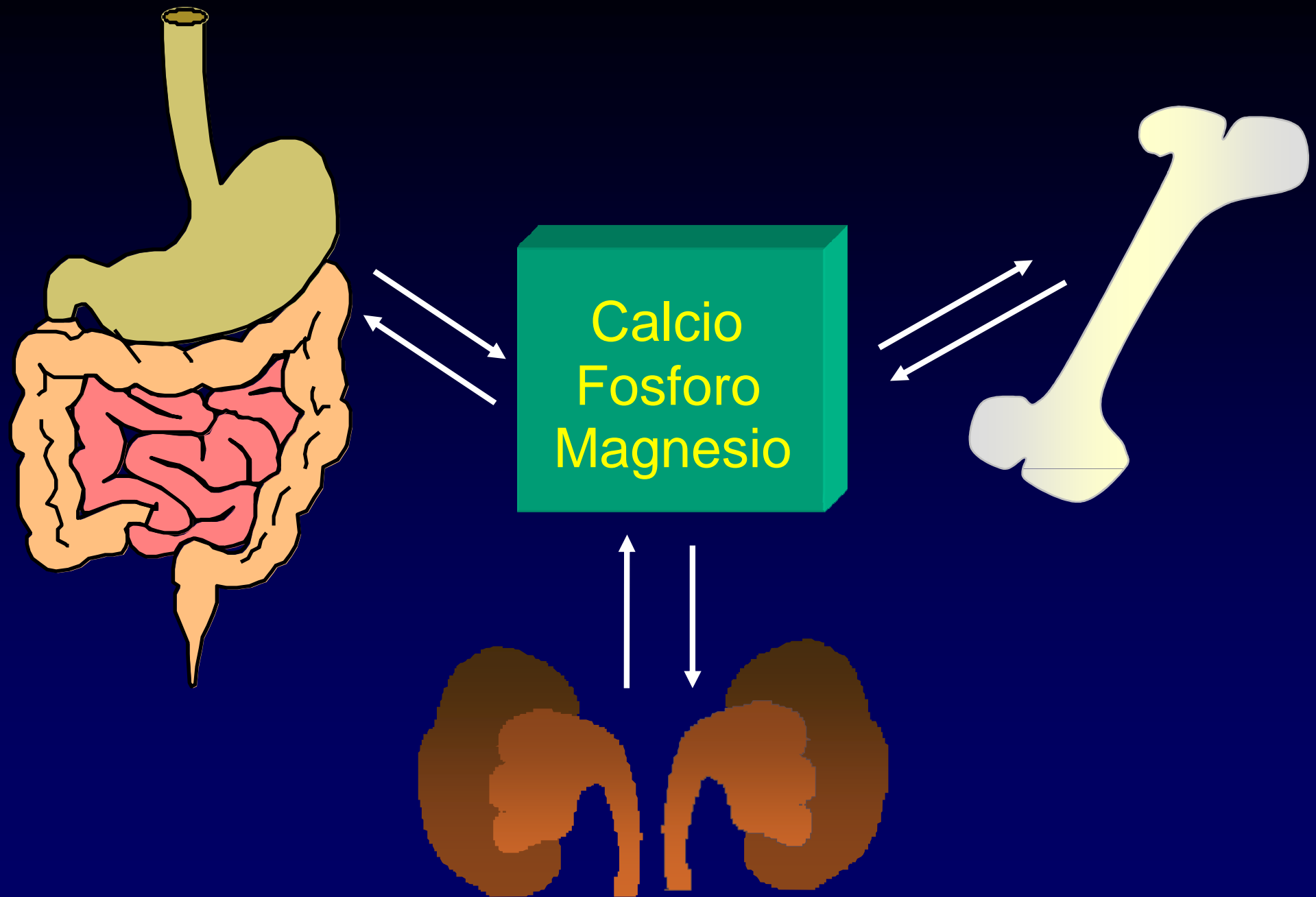
Patologia delle paratiroidi

Prof. Enzo Bonora

15 Maggio 2013

Metabolismo minerale

- Ioni:
  - Calcio
  - Fosforo
  - Magnesio
- Ormoni:
  - Paratormone
  - Calcitonina
  - Vitamina D

Calcio
Fosforo
Magnesio

Principale scopo dell’omeostasi minerale

Garantire minime variazioni di calcio ionizzato nel plasma

Metabolismo minerale

Funzioni principali:

- turnover scheletrico (Ca/P)
- trasmissione messaggi intracellulari e intercellulari (Ca/P/Mg)
- controllo attività enzimatiche (Ca/P/Mg)
- scambi energetici (P)
- coagulazione (Ca)
- struttura membrane cellulari (P)
- composizione acidi nucleici (P)
- secrezioni cellulari endocrine-esocrine (Ca)

Concentrazioni plasmatiche

Calcio	8.5 - 10.5 mg/dl
Fosforo	2.5 - 5.0 mg/dl
Magnesio	1.8 - 3.0 mg/dl

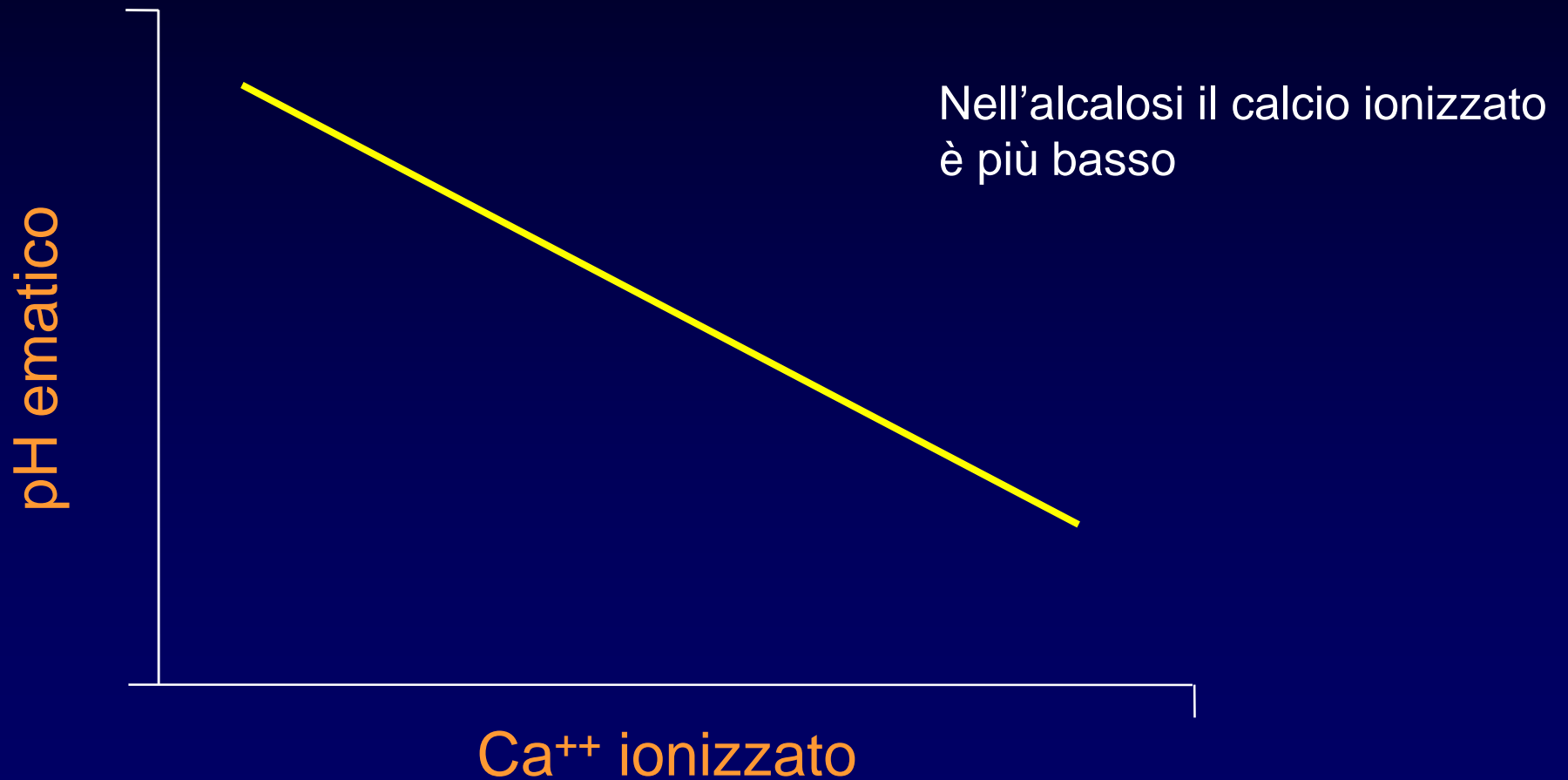
Calcio, Fosforo e Magnesio nel plasma

	Calcio	Fosforo	Magnesio
Legato alle proteine	47%	13%	29%
Libero (o filtrabile)			
• ionizzato	43%	52%	63%
• complessato*	10%	35%	8%

(* bicarbonato, citrato, fosfato, etc.)

Correzione della calcemia in condizioni di ipoprotidemia

$$\text{Calcemia}_{\text{corretta}} = [0.8 \times (4\text{-Albumina})] + \text{calcemia}_{\text{misurata}}$$

Relazione tra pH ematico e Ca^{++} ionizzato

Omeostasi calcica

Principale determinante: PTH

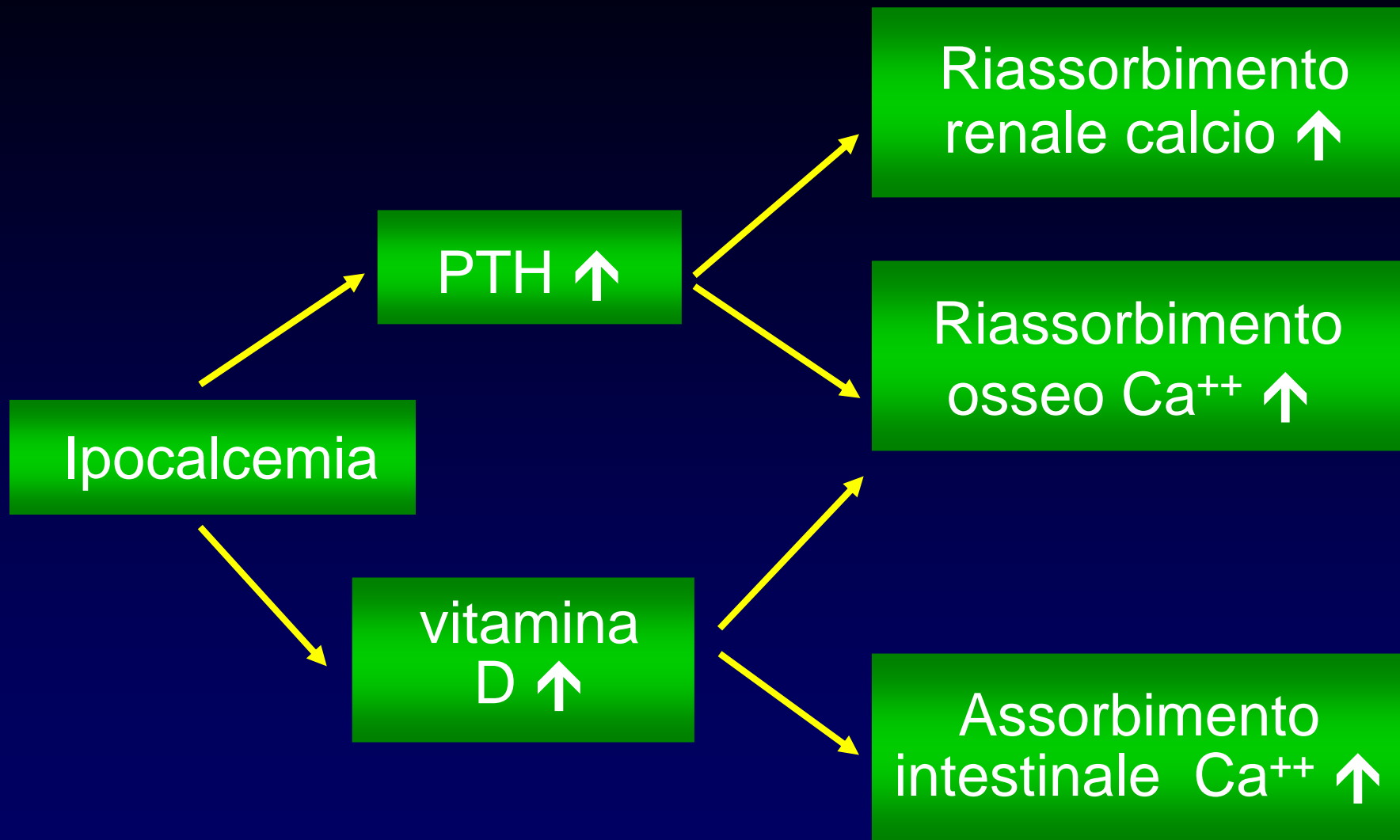
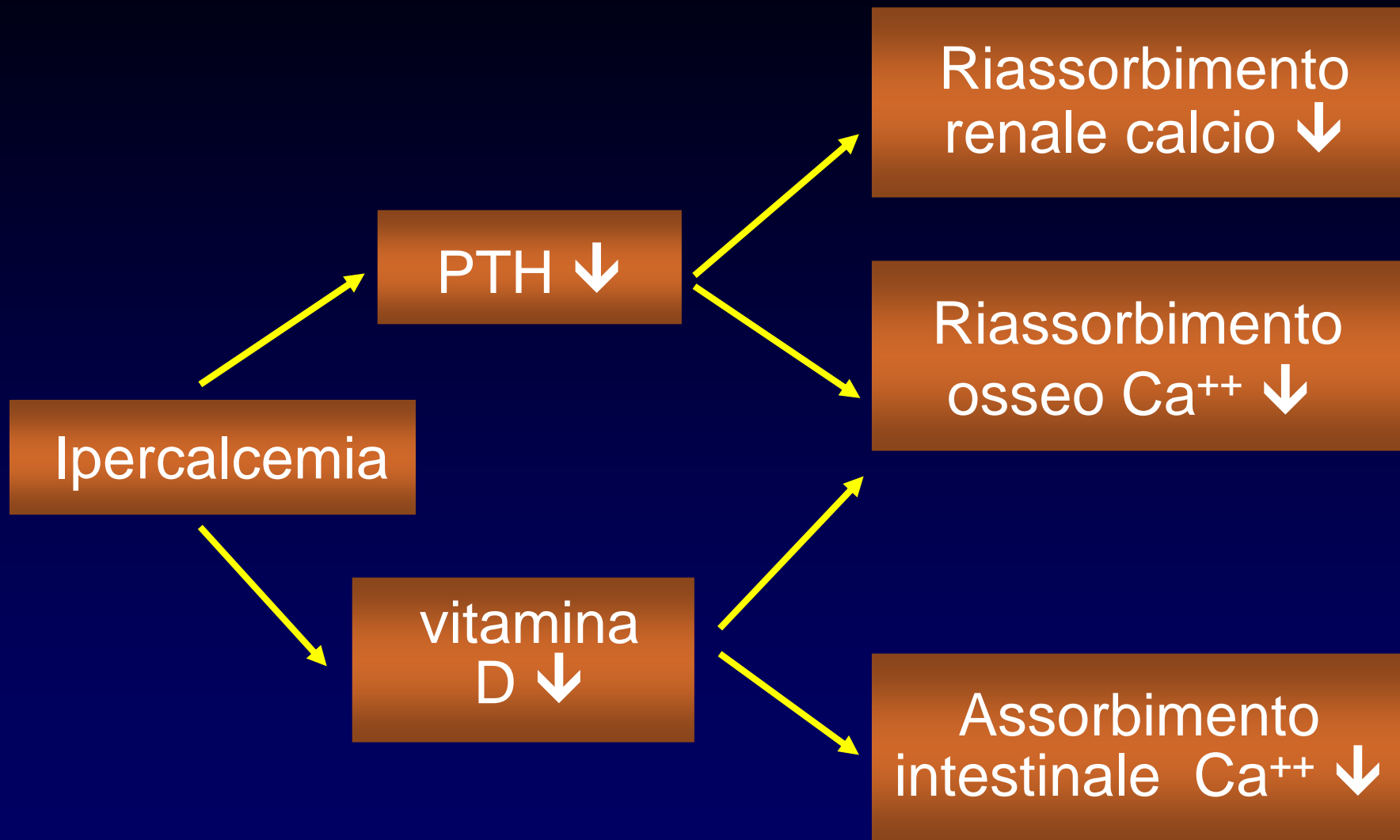
- assorbimento intestinale
  (mediato da vitamina D)
- riassorbimento osseo
  (attivazione osteociti, osteoclasti)
- riassorbimento renale

Vitamina D

(1,25 (OH_2) colecalciferolo)

- aumenta assorbimento intestinale di calcio
- aumenta riassorbimento osseo (attivazione osteoclasti)

Ipocalcemia
PTH ↑
vitamina D ↑
Riassorbimento renale calcio ↑
Riassorbimento osseo Ca^{++} ↑
Assorbimento intestinale Ca^{++} ↑

Ipercalcemia
PTH ↓
vitamina D ↓
Riassorbimento renale calcio ↓
Riassorbimento osseo Ca++ ↓
Assorbimento intestinale Ca++ ↓

PARATIROIDI

- Quattro (o più di 4 nel 6% dei casi)
- Localizzazione variabile
- Cellule principali (attive o inattive), cellule ossifile

Parathyroid Glands
Posterior View
Thyrohyoid membrane
Hyoid bone
Superior laryngeal nerve
Internal branch
External branch
Vagus nerve (X)
Epiglottis
Superior thyroid artery
Common carotid artery
Fibrous capsule of thyroid gland (cut)
Superior parathyroid gland
Left lobe of thyroid gland
Ascending cervical artery
Inferior parathyroid gland
Recurrent laryngeal nerve
Esophagus
Subclavian artery
Trachea
External carotid artery
Internal carotid artery
Superior thyroid artery
Superior laryngeal artery
Inferior pharyngeal constrictor muscle (cut)
Common carotid artery
Fibrous capsule of thyroid gland (cut)
Cricopharyngeus muscle (part of inferior pharyngeal constrictor)
Superior parathyroid gland
Right lobe of thyroid gland
Inferior parathyroid gland (may be more caudally located even within mediastinum)
Inferior thyroid artery
Recurrent laryngeal nerve
Transverse cervical artery
Suprascapular artery
Thyrocervical trunk
Vertebral artery
Subclavian artery
Brachiocephalic trunk

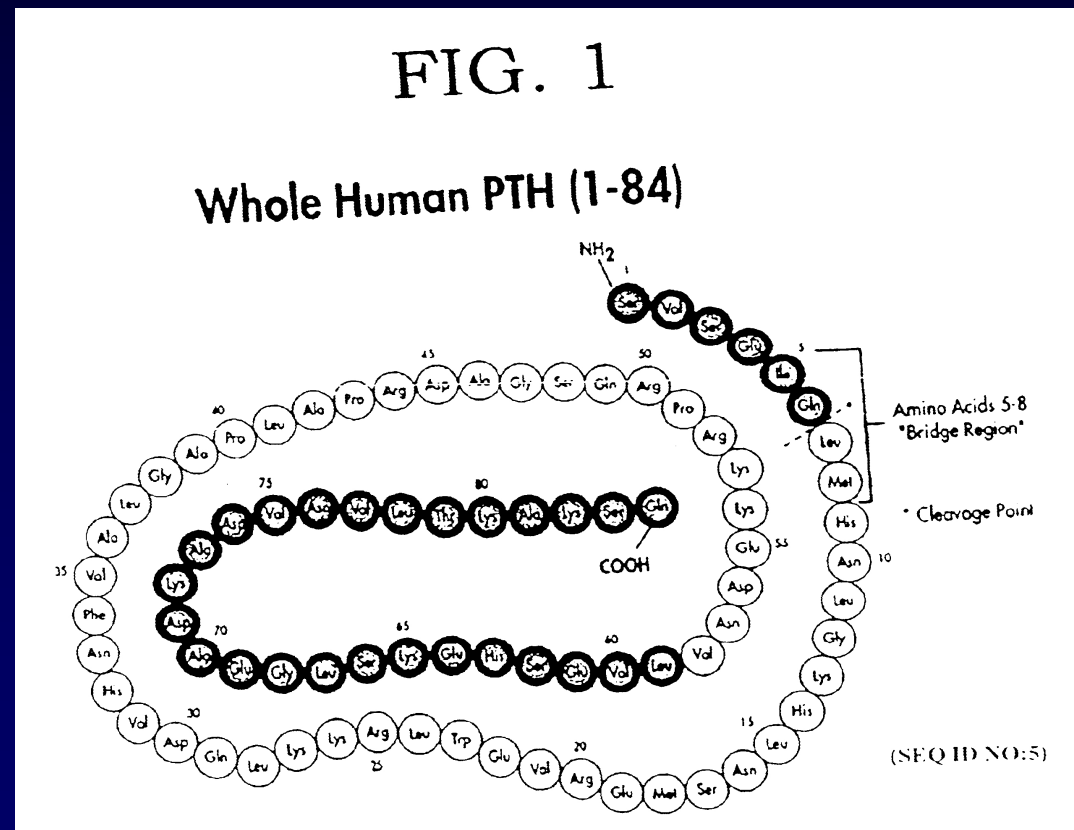
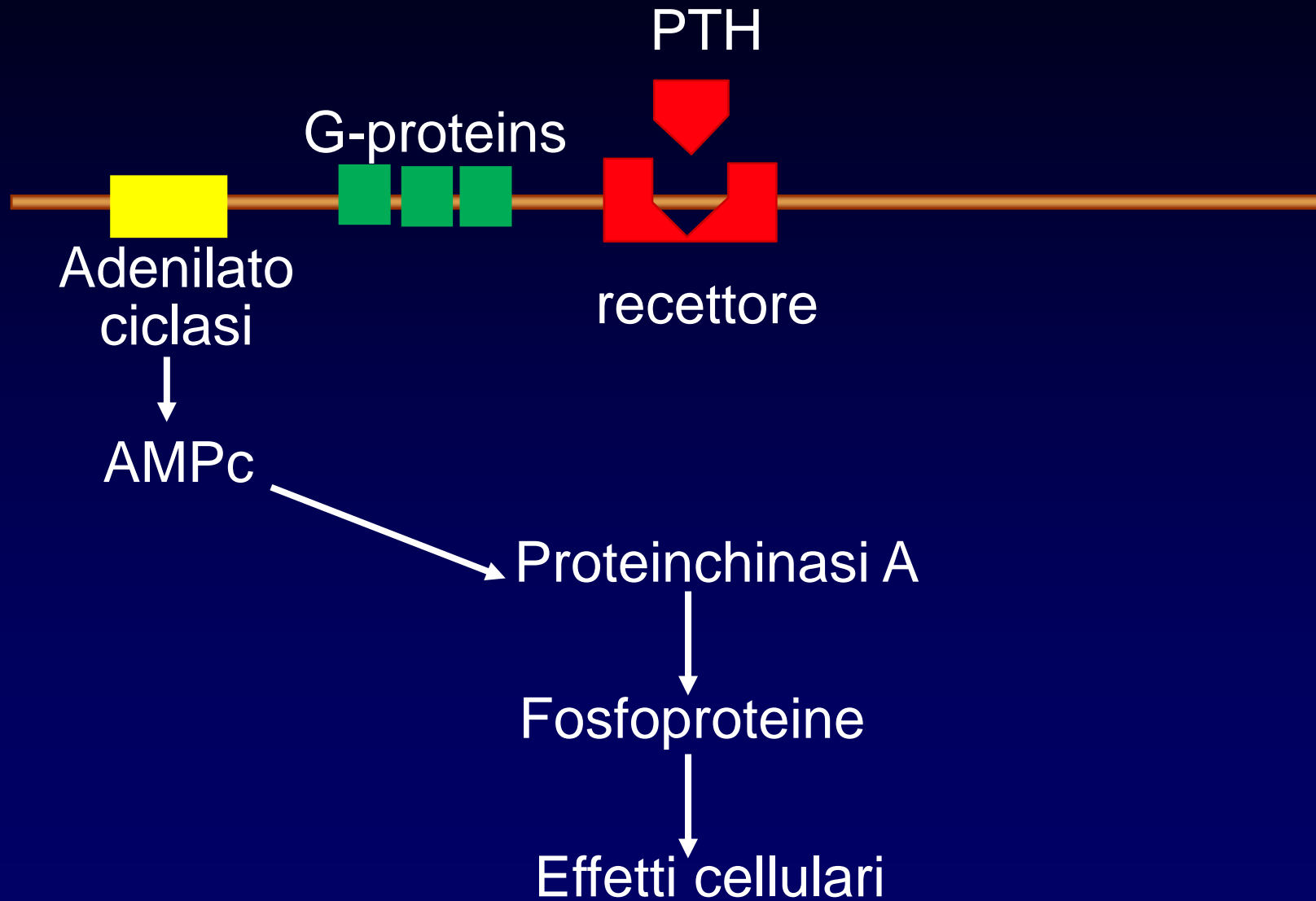
Tiroide
Paratiroidi
Veduta posteriore

Posterior of Pharynx
Posterior Right Thyroid Lobe
Parathyroids
Esophagus

PARATORMONE (PTH)

Polipeptide a catena unica

84 AA

MECCANISMO D'AZIONE DEL PTH
PTH
G-proteins
Adenilato ciclasi
recettore
AMPc
Proteinchinasi A
Fosfoproteine
Effetti cellulari

AZIONI DEL PTH

A. Principali

- ↑ riassorbimento renale Ca^{++} (ansa Henle, tubulo distale)
- ↑ riassorbimento osseo Ca++ (attivazione osteoclasti, inibizione osteoblasti)
- ↑ idrossilazione renale della vit. D (↑ assorbimento intestinale Ca^{++})

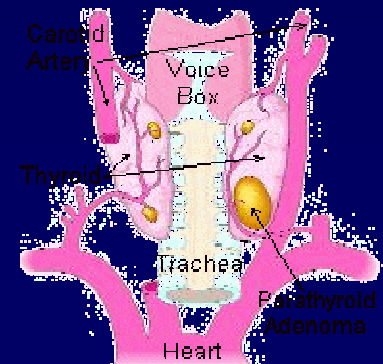
B. Secondarie

- ↓ riassorbimento renale fosfato (tubulo prossimale/distale)
- ↓ riassorbimento renale bicarbonato (tubulo prossimale)
- ↑ eliminazione acqua libera (tubulo distale)
- ↑ neoformazione ossea (attivazione osteoblasti)
- ↑ neoglucogenesi epatica e renale
- ↑ lipolisi nel tessuto adiposo

Iperparatiroidismo primario

- Adenoma singolo (~80%)
  (cellule principali e/o cellule ossifile)

- Iperplasia di tutte le paratiroidi (~20%)

- Carcinoma (~1-2%)

Iperparatiroidismo primario

Ipersecrezione di PTH per:

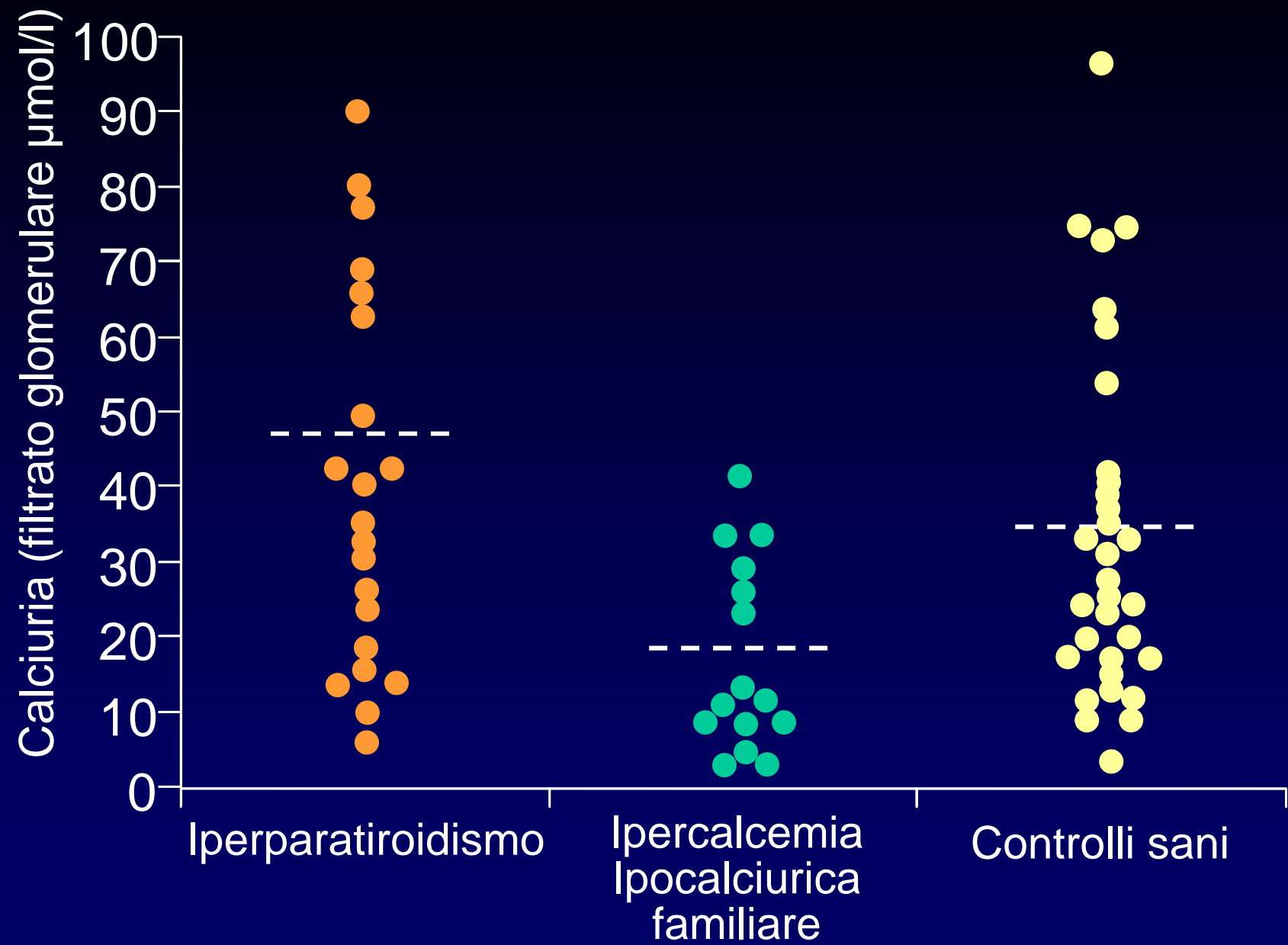
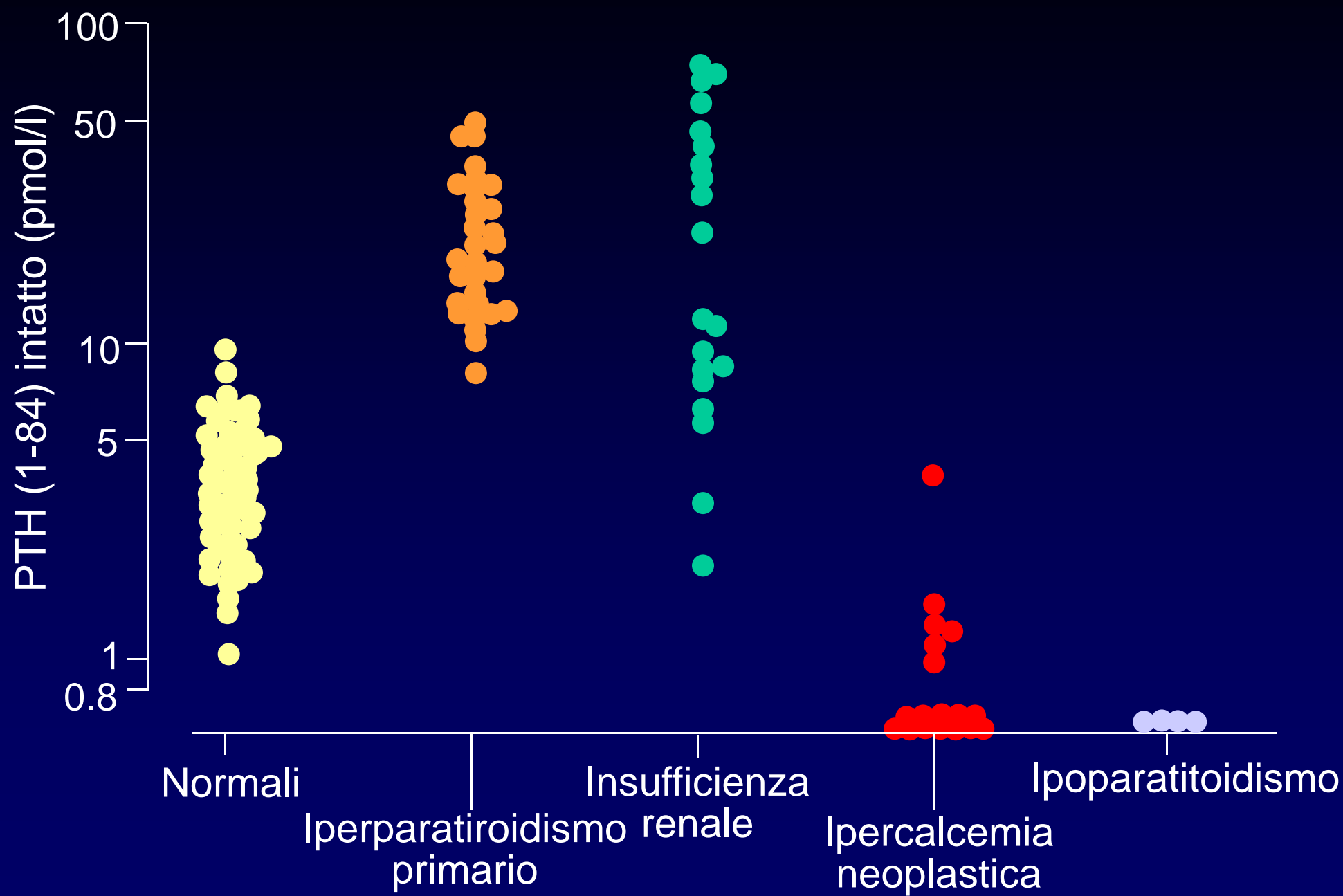
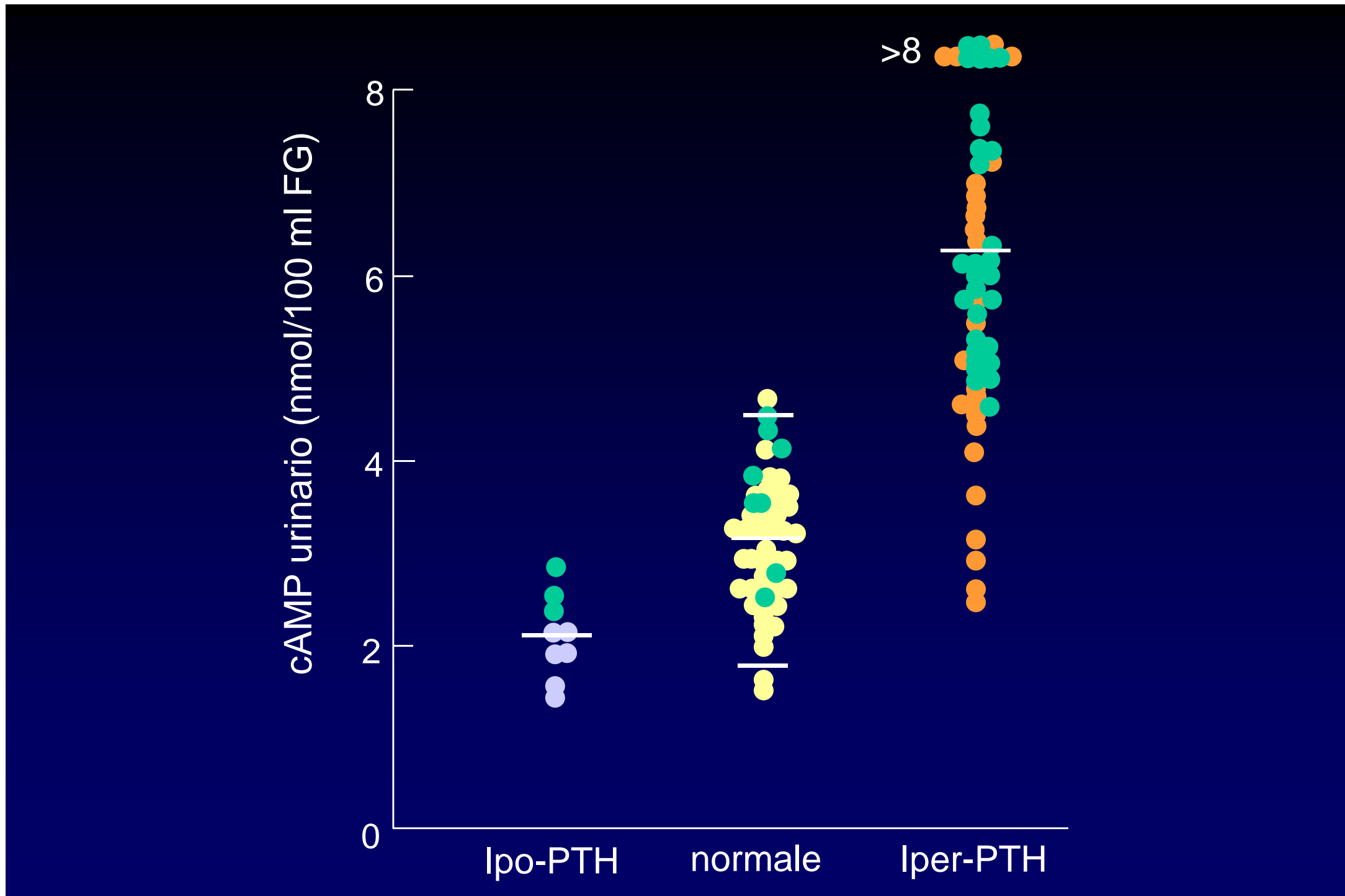
- mutazione
  (regione q^{13} del cromosoma 11)
- causa sconosciuta
- secondario → primario (terziario)

Prevalenza nell'adulto= circa 1%

Iperparatiroidismo: laboratorio

- Ipercalcemia (manca se vit. D o albumina diminuite; può essere intermittente)
- Ipofosfatemia (manca nel 30-40 % dei casi)
- Ipercalciuria (può mancare)
- Iperfosfaturia (manca nel 30-40% dei casi)
- Aumento PTH (può mancare)
- Aumento AMPc urinario (può mancare)
- Aumento ALP (in presenza di osteite fibroso-cistica)
- Aumento vit. D (può mancare)
- Aumento magnesio (può mancare)

Calciuria (filtrato glomerulare µmol/l)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Iperparatiroidismo
Ipercalcemia
Ipocalciurica
familiare
Controlli sani

PTH (1-84) intatto (pmol/l)
100
50
10
5
1
0.8
Normali
Iperparatiroidismo primario
Insufficienza renale
Ipercalcemia neoplastica
Ipoparatitoidismo

>8
8
6
4
2
0
cAMP urinario (nmol/100 ml FG)
Ipo-PTH
normale
Iper-PTH

Iperparatiroidismo primario

Manifestazioni cliniche

Generali:

- debolezza (ipercalcemia)
- affaticabilità (ipercalcemia)
- dimagrimento
- anoressia (ipercalcemia)
- nausea, vomito (ipercalcemia)
- prurito (ipercalcemia)
- calcificazioni ectopiche (polmoni, arterie, reni, cute, cornea)
- anemia
- ipertensione
- nessun sintomo

Iperparatiroidismo primario

Manifestazioni cliniche

Renali:

- Nefrolitiasi
  (calcoli, di ossalato di calcio o fosfato di calcio)
- Nefrocalcinosi
  (poliuria, polidipsia, acidosi metabolica)

Scheletriche:

- Dolori ossei
- Fratture patologiche
- Tumori bruni
- Epulidi (mandibola)
- Perdite di denti

Iperparatiroidismo primario

Manifestazioni cliniche

Gastrointestinali:

- ulcera peptica (ipergastrinismo)
- pancreatite cronica (ipercalcemia?)
- stipsi (ipercalcemia)

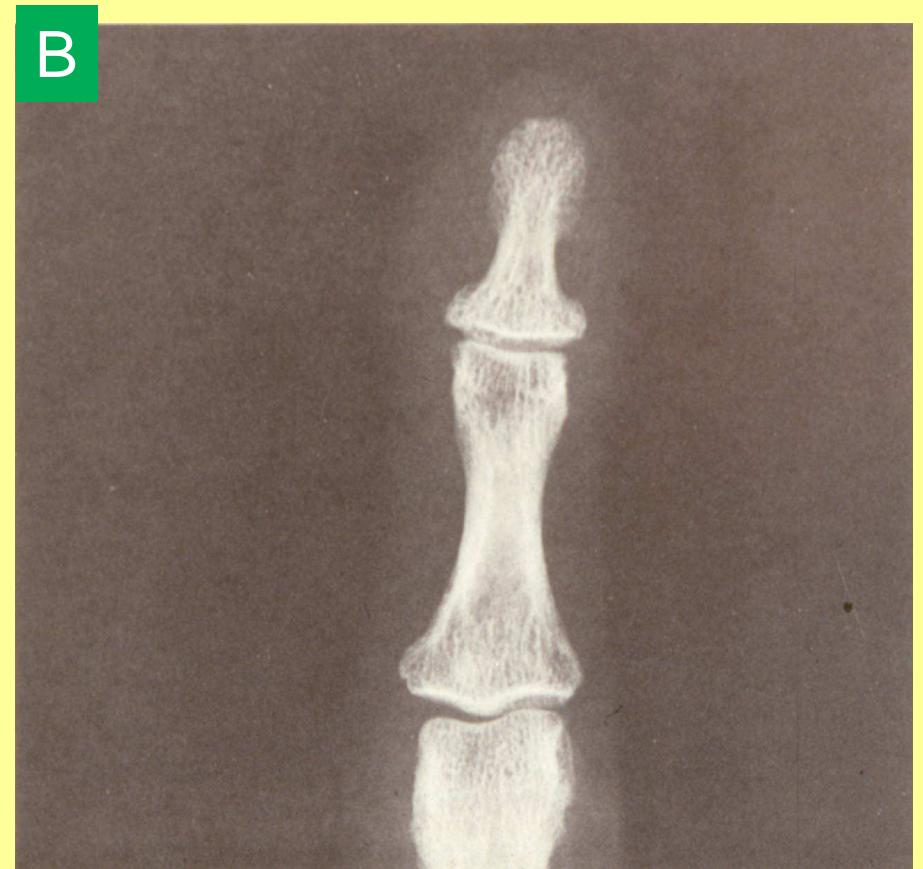
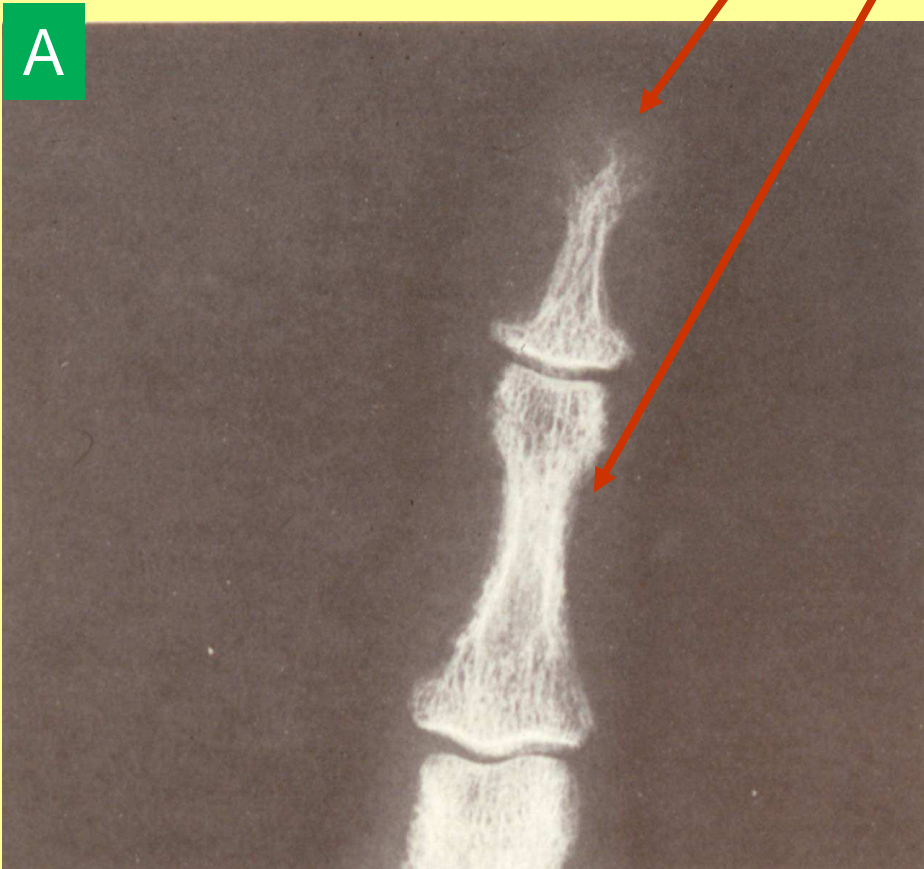
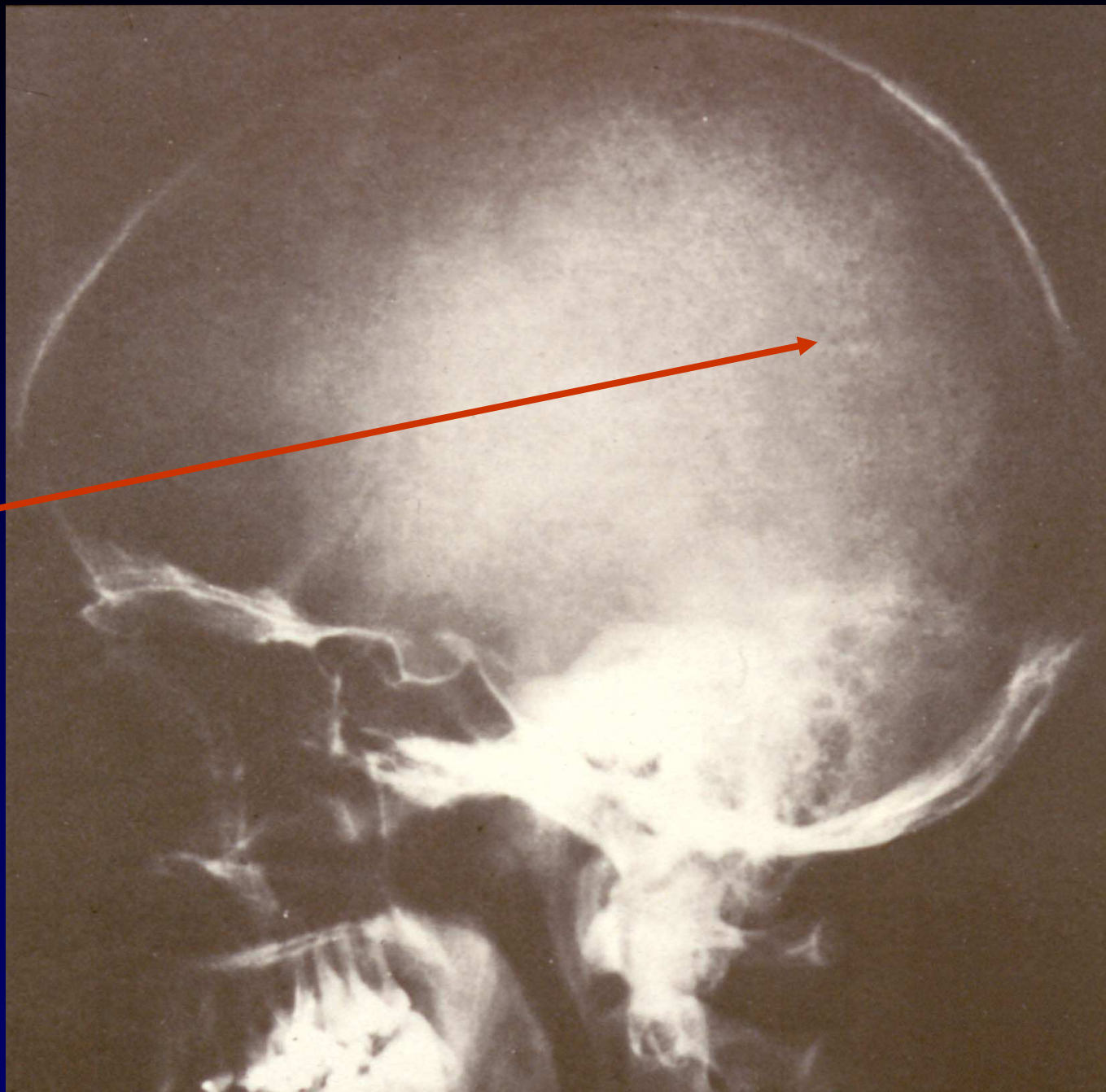
Neurologiche e neuromuscolari:

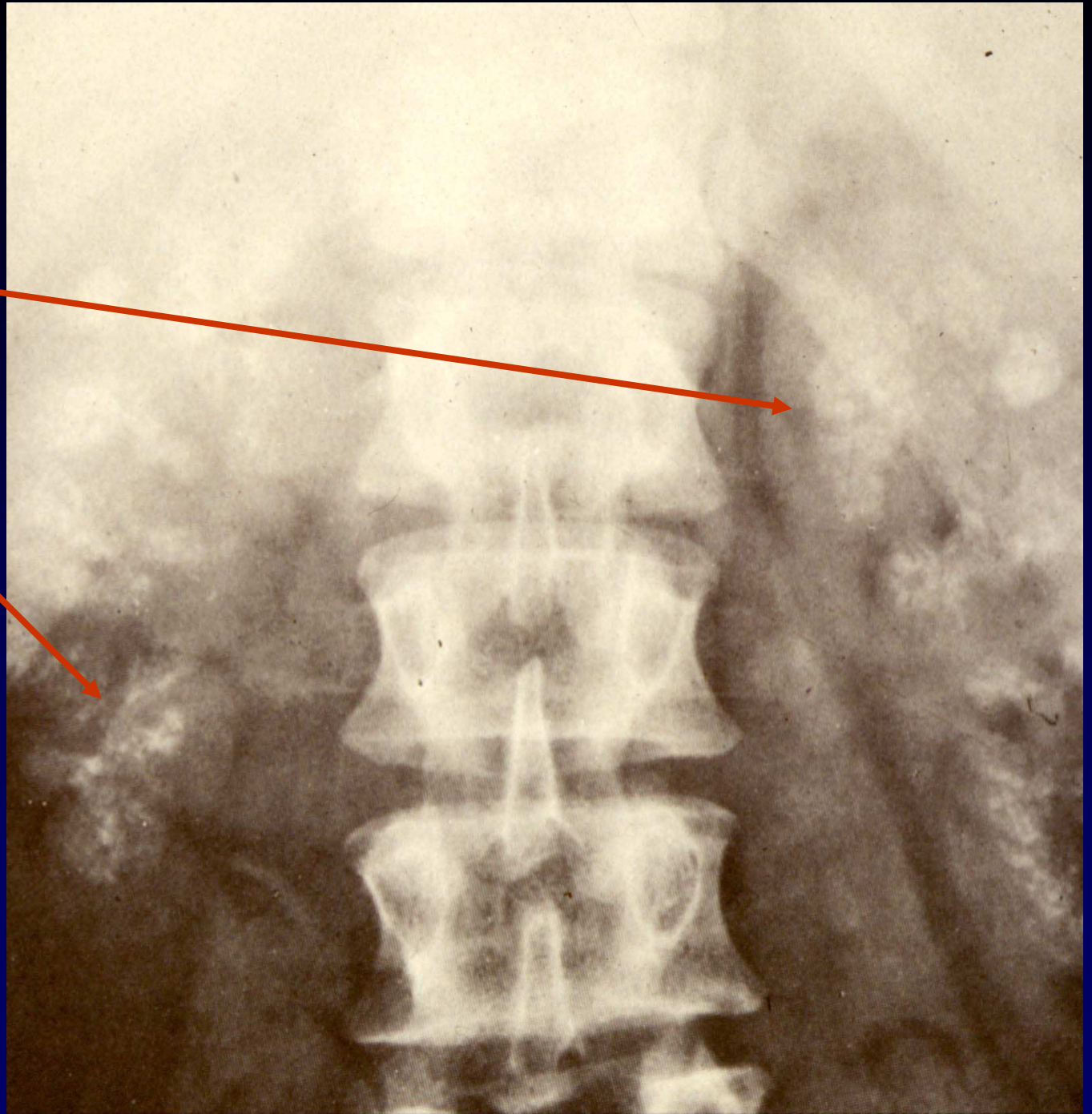
- instabilità emotiva
- rallentamento ideo-motorio
- riduzione memoria
- depressione
- debolezza muscolare, affaticabilità, dolori muscolari
- atrofia muscolare (da denervazione)
- ipopallestesia, riduzione sensibilità mani e piedi

Iperparatiroidismo primario

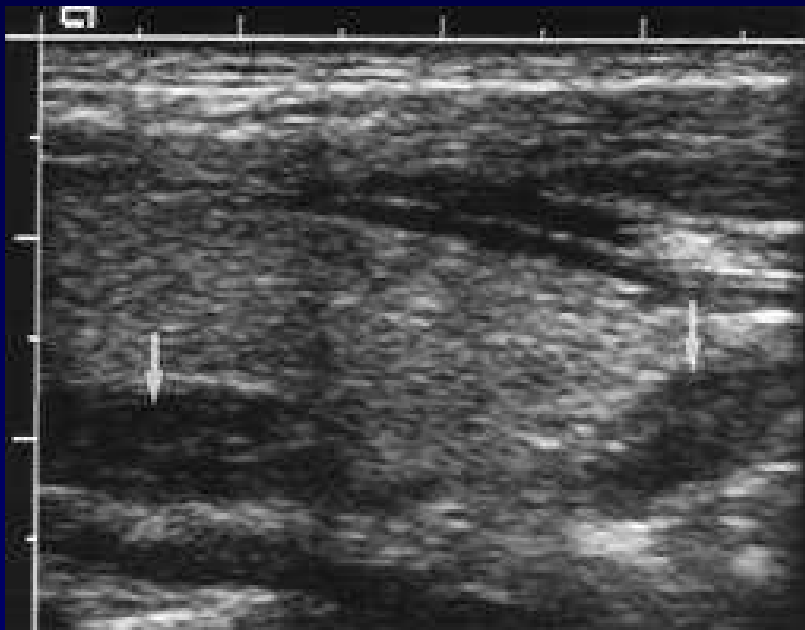
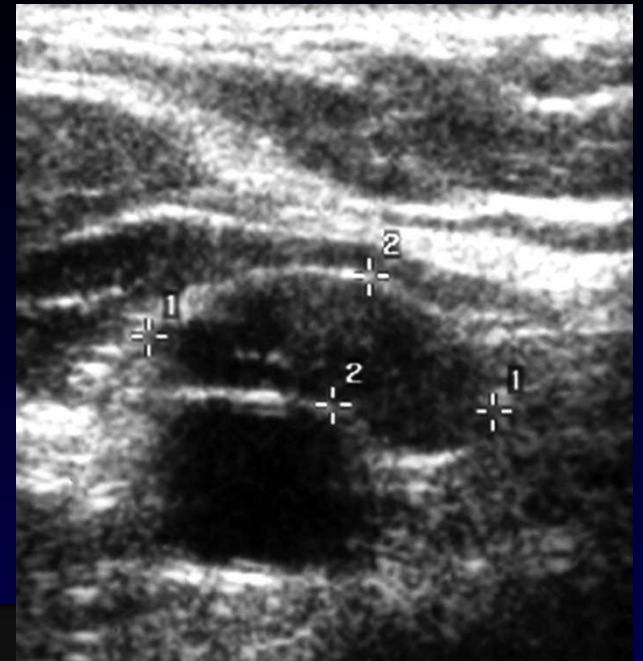
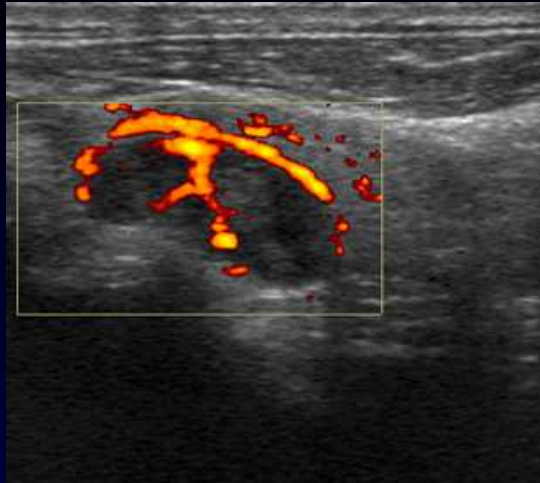
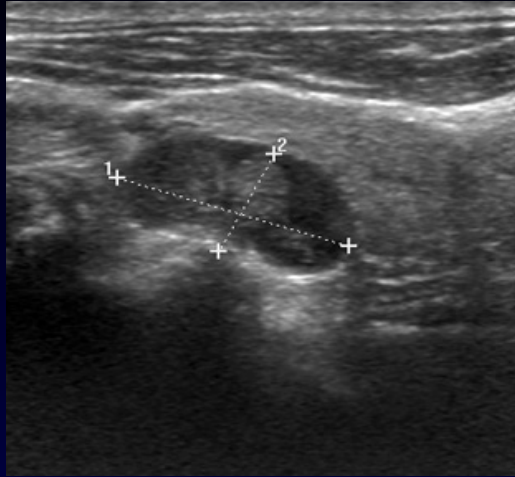
Anomalie radiologiche scheletriche:

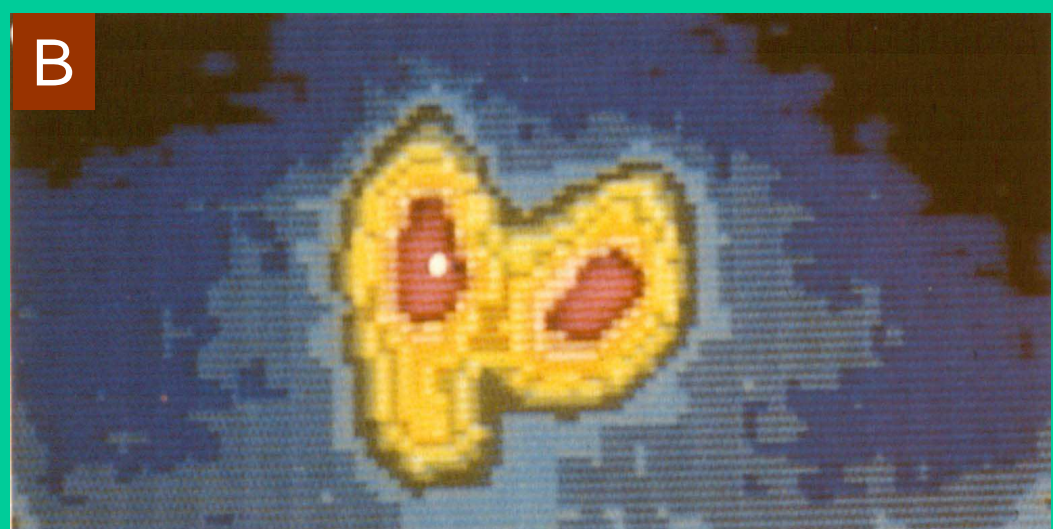
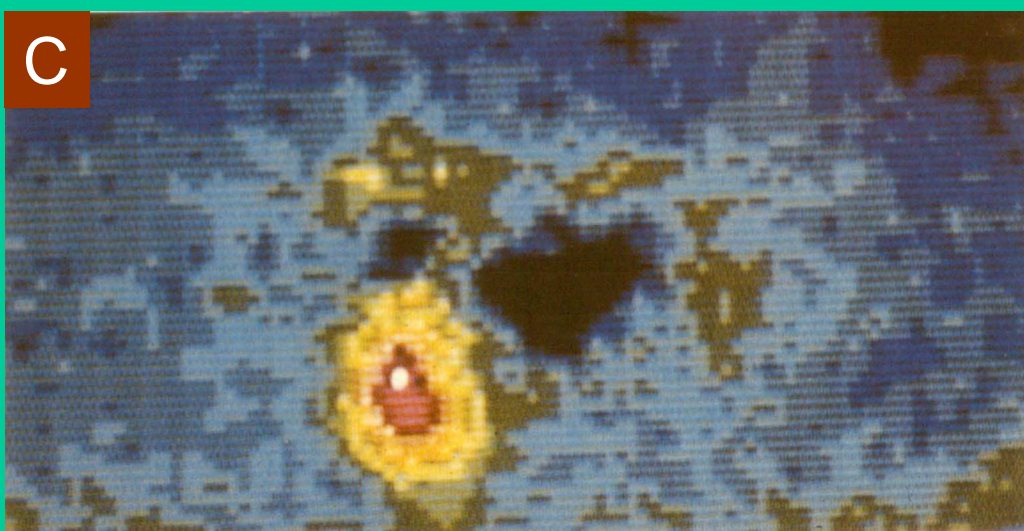
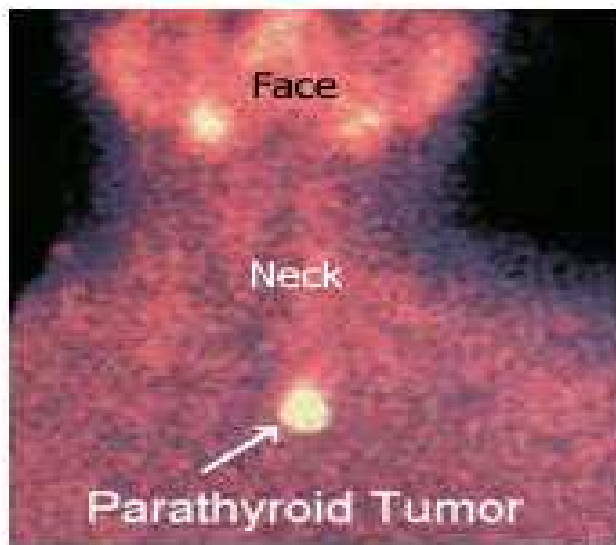
- riassorbimento sottoperiosteo (falangi, clavicola distale)
- demineralizzazione (cranio "a sale e pepe")
- osteoporosi diffusa
- cisti ossee (ossa lunghe)] osteite fibroso-cistica
- tumori bruni (ossa lunghe)] osteite fibroso-cistica
- allargamento sincondrosi sacro-iliache e pubiche
- condrocalcinosi

Riassorbimento sottoperiosteo

Cranio
“a sale e pepe”

Tumori bruni

Nefrocalcinosi

Tecniche di localizzazione nell'iperparatiroidismo

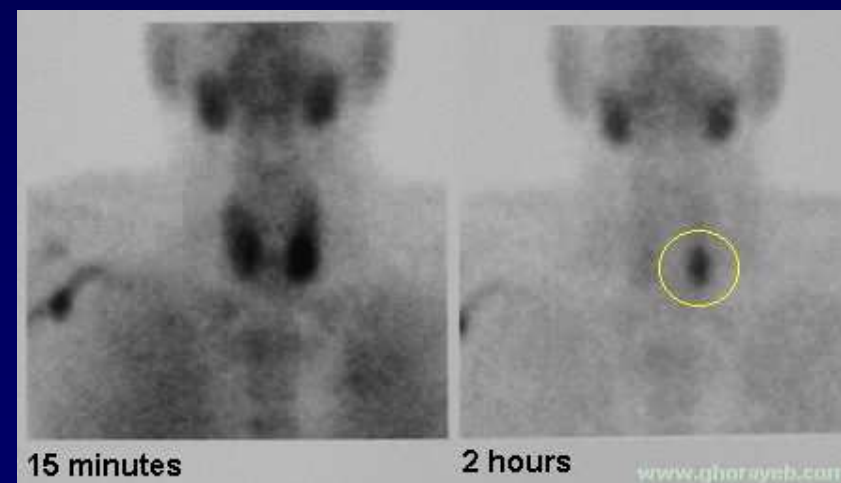
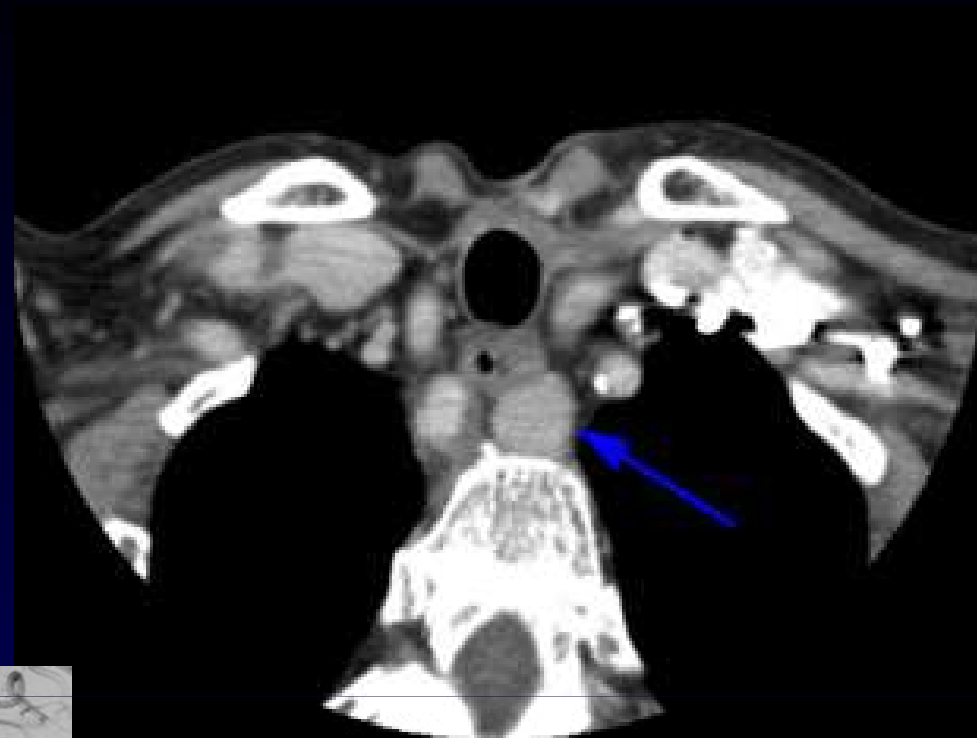
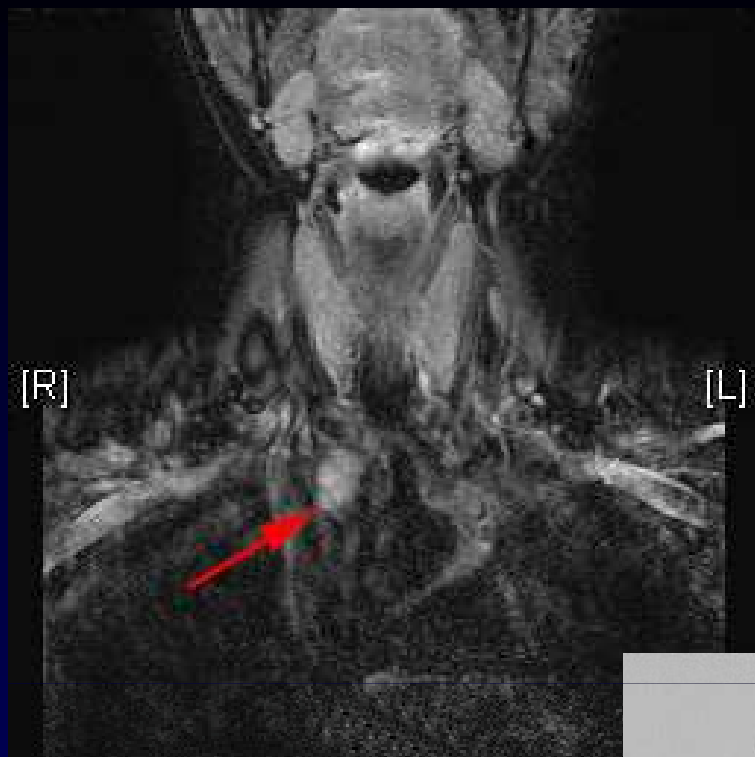
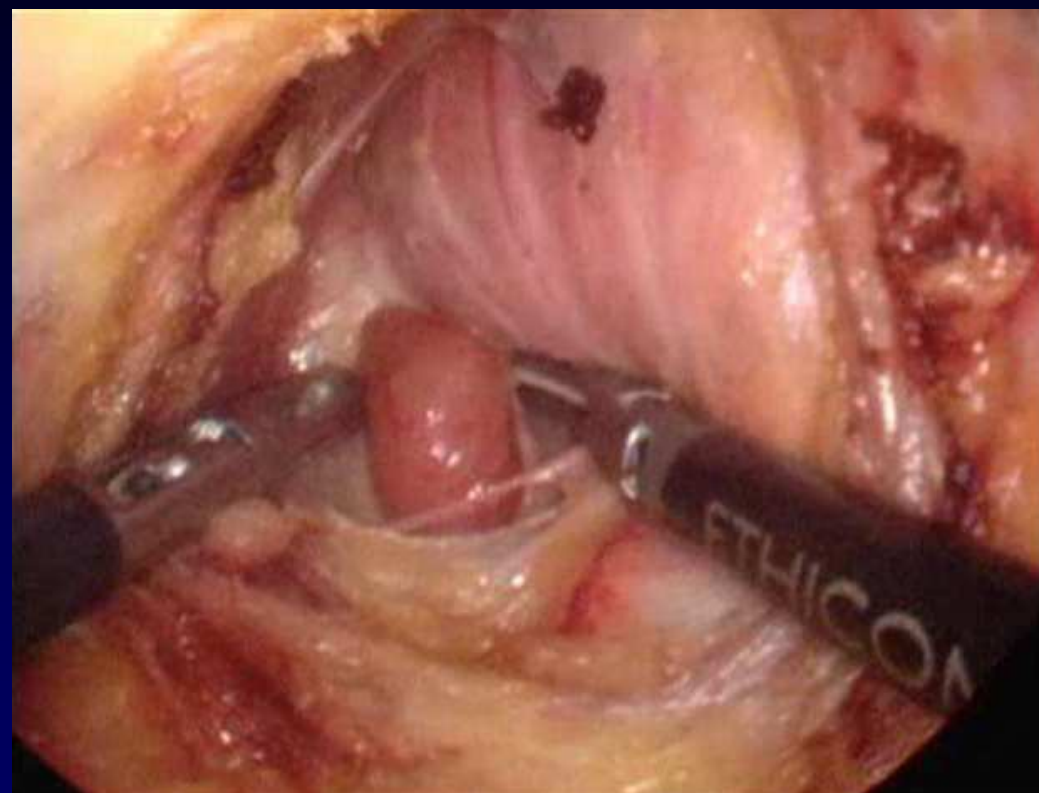
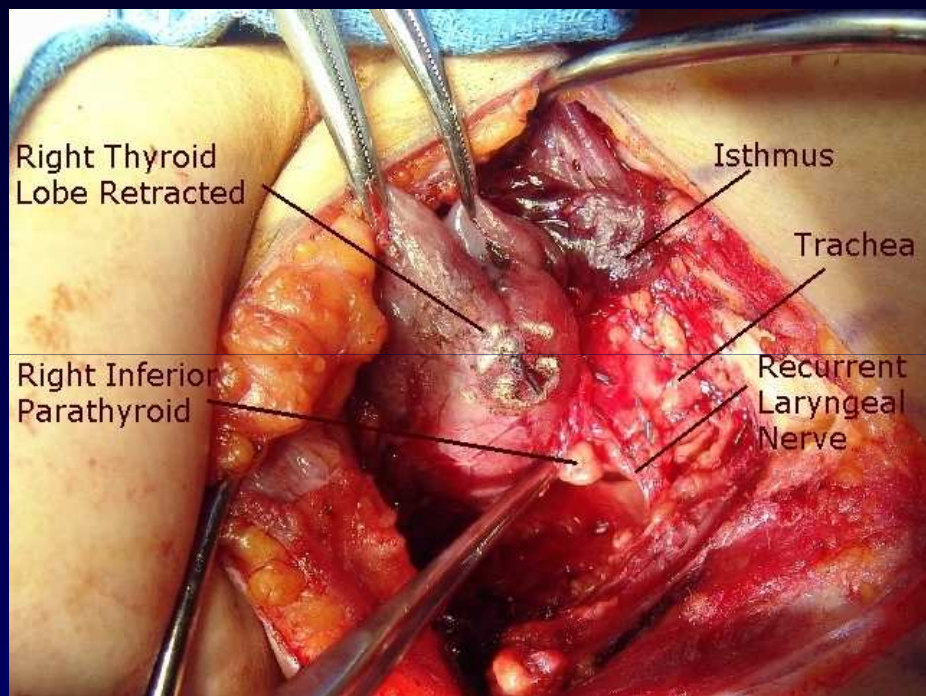
- Ecografia (con eventuale agoaspirato)
- TAC o RMN
- Scintigrafia (tecnezio + tallio; sesta-MIBI)
- Arteriografia
- Cateterismo venoso selettivo

LT PT ADENOMA
LT LOBE THYR LONG
CINE REVIEW

A

B

C

Sestamibi scan showing the parathyroid tumor

[R]
[L]

Right Thyroid
Lobe Retracted
Isthmus
Trachea
Right Inferior
Parathyroid
Recurrent
Laryngeal
Nerve

ETHICON

Iperparatiroidismo secondario

Aumento PTH secondario a ipocalcemia o tendenza all'ipocalcemia per:

- insufficienza renale cronica
- deficit vit. D
- sindromi da malassorbimento intestinale
- diabete fosfaturico
- sindrome di Fanconi
- acidosi tubulare renale

Iperparatiroidismo secondario

Meccanismi fisiopatologici:

- ridotta escrezione renale fosfato
- aumentata escrezione renale calcio
- ridotta idrossilazione vit. D
- ridotto assorbimento intestinale calcio
- insensibilità ossea al PTH

nefropatia cronica
iperazotemia
ridotta
idrossilazione
vit.D
ritenzione
fosfato
ridotto assorbimento
intestinale calcio
ipocalcemia
Iperparatiroidismo
secondario

Iperparatiroidismo secondario

Il quadro clinico è dominato da alterazioni ossee simili a quelle dell'iperparatiroidismo primario:

- osteite fibroso-cistica
- osteomalacia
- osteosclerosi
- osteopenia
- fratture ossee
- dolori ossei

PTHRP

(Parathyroid-hormone-related peptide)

Prodotto da neoplasie maligne accompagnate da ipercalcemia

- 175-179-209 aminoacidi
- gene sul braccio corto del cromosoma 6
- analogia con PTH
- legami con recettori PTH
- effetti fisiologici ignoti

Ipercalcemia e neoplasie

Neoplasie linfatiche:

- Mieloma (citochine)
- linfoma di Burkitt (citochine)
- linfoma di Hodgkin (vit. D)
- leucemie (citochine)

Neoplasie solide con metastasi ossee:

- carcinoma mammella (prostaglandina E, altro?)
- carcinoma polmone (prostaglandina E, altro?)

Neoplasie solide senza metastasi ossee:

- Ipernefroma (PTHRP, altro?)
- carcinomi squamosi pancreas, esofago, utero (PTHRP, altro?)

Rarissima la produzione ectopica di PTH

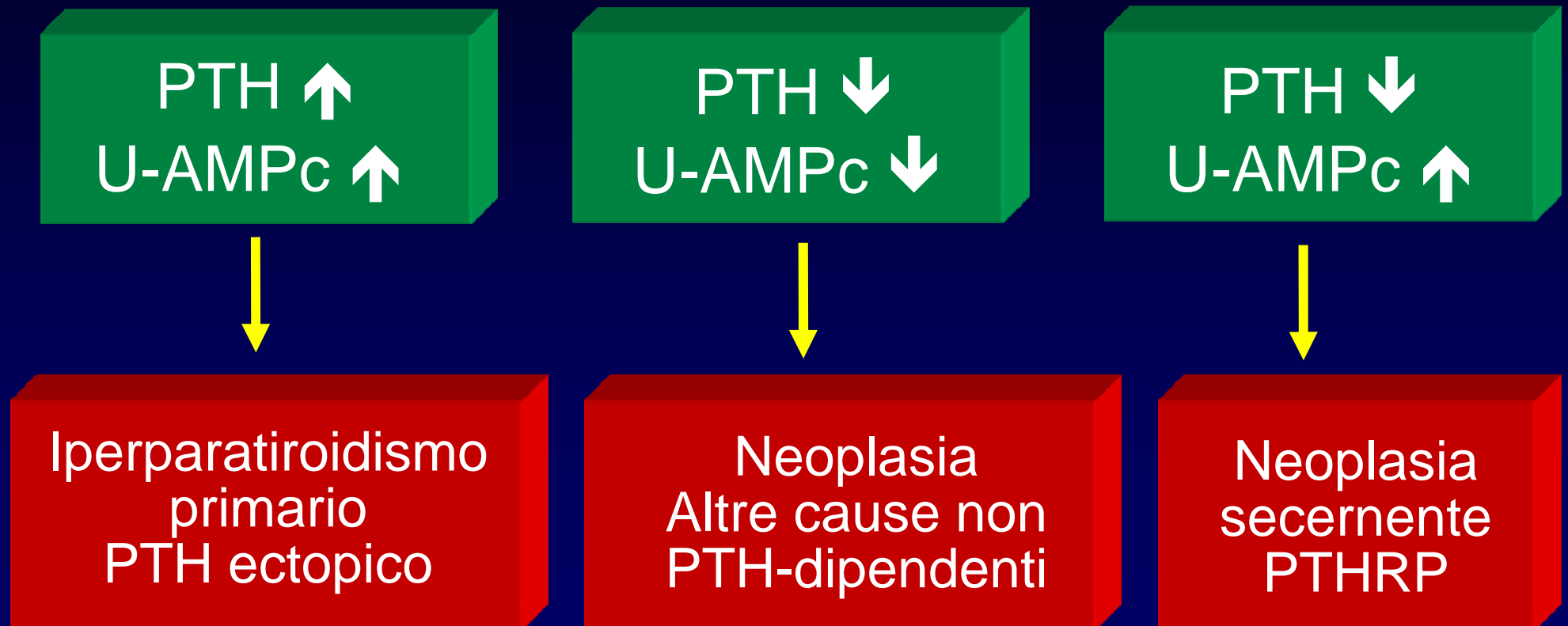
E' possibile un coesistente iperparatiroidismo primario

Ipercalcemia

Altre cause non PTH-dipendenti

- Tireotossicosi (aumentato riassorbimento osseo)
- Intossicazione da vit. D (aumentati assorbimento intestinale e riassorbimento osseo)
- Intossicazione da vit. A (meccanismo ignoto)
- Sarcoidosi (produzione vit. D da granuloma)
- Insufficienza surrenalica (ridotta escrezione renale)
- Milk-alkali syndrome (ridotta escrezione renale)
- Terapia cronica con tiazidici (ridotta escrezione renale, aumentato assorbimento osseo)
- Immobilizzazione (aumentato riassorbimento osseo)
- Insufficienza renale acuta (cause ignote)

Ipercalcemia
Diagnosi differenziale

PTH ↑ U-AMPc ↑	PTH ↓ U-AMPc ↓	PTH ↓ U-AMPc ↑
↓	↓	↓
Iperparatiroidismo primario PTH ectopico	Neoplasia Altre cause non PTH-dipendenti	Neoplasia secernente PTHRP

Cause di ipocalcemia

1) Ipoparatiroidismo
2) Resistenza al PTH
3) Carenza o deficit funzionale della vitamina D
4) Alterazione dei depositi e dei complessi di calcio

Classificazione delle ipocalcemie (1)
Ipoparatiroidismo

- Idiopatico (autoimmune, genetico, sporadico)
- Iatrogeno
  post-chirurgico
  post-irradiazione
- Funzionale (ipomagnesemia)

Classificazione delle ipocalcemie (2)
Resistenza al PTH

- Pseudoipoparatiroidismo tipo 1A, 1B, 1C (da mutazioni nel sistema delle G proteins; caratterizzato da ridotta risposta dell'AMPc urinario e del fosforo urinario al PTH esogeno)

- Pseudoipoparatiroidismo tipo 2 (da difetto non identificato ma distale al sistema G-proteins/AMPc; associato a normale risposta dell'AMPc urinario ma anormale risposta del fosforo urinario al PTH esogeno)

- Farmaci (plicamicina, calcitonina, bifosfonati)

Classificazione delle ipocalcemie (3)

Carenza o deficit funzionale della vitamina D

- Insufficiente apporto con la dieta
- Sindromi da malassorbimento
- Insufficienza renale cronica (iperparatiroidismo secondario)
- Malattie epatobiliari (specie colestatiche)
- Sindrome nefrosica
- Ridotta conversione (rachitismo tipo I)
- Resistenza recettoriale (rachitismo tipo II)
- Farmaci

Classificazione delle ipocalcemie (4)

Alterazioni dei depositi e dei complessi di calcio

- Iperfosfatemia (rabdomiolisi, lisi tumorale, eccesso di fosfati)
- Pancreatite acuta
- Citrati (trasfusioni massive)
- Alcalosi respiratoria (riduzione del Ca ionizzato)
- Sepsi (specie Gram-negativi)
- Ustioni estese
- Eccessiva mineralizzazione (metastasi; *hungry bone syndrome*)

Ipoparatiroidismo

Forte sospetto diagnostico

- ipocalcemia
- iperfosfatemia
- normale funzione renale
- assenza di malassorbimento intestinale

Ipocalcemia

Segni e sintomi dell'eccitabilità neuromuscolare

- parestesie
- crampi
- tetania
- spasmo carpo-pedale
- stridore laringeo
- convulsioni
- s. di Chvostek
- s. di Trousseau

Segni e sintomi dell’ipocalcemia

- Neuromuscolari

  Parestesie: periorali e delle estremità
  Spasmi muscolari
  Stridore laringeo
  Convulsioni
  Tetania (clinica, latente)
  Coma, segno di Chovstek
  Segno di Trousseau
  Pseudotumor cerebri

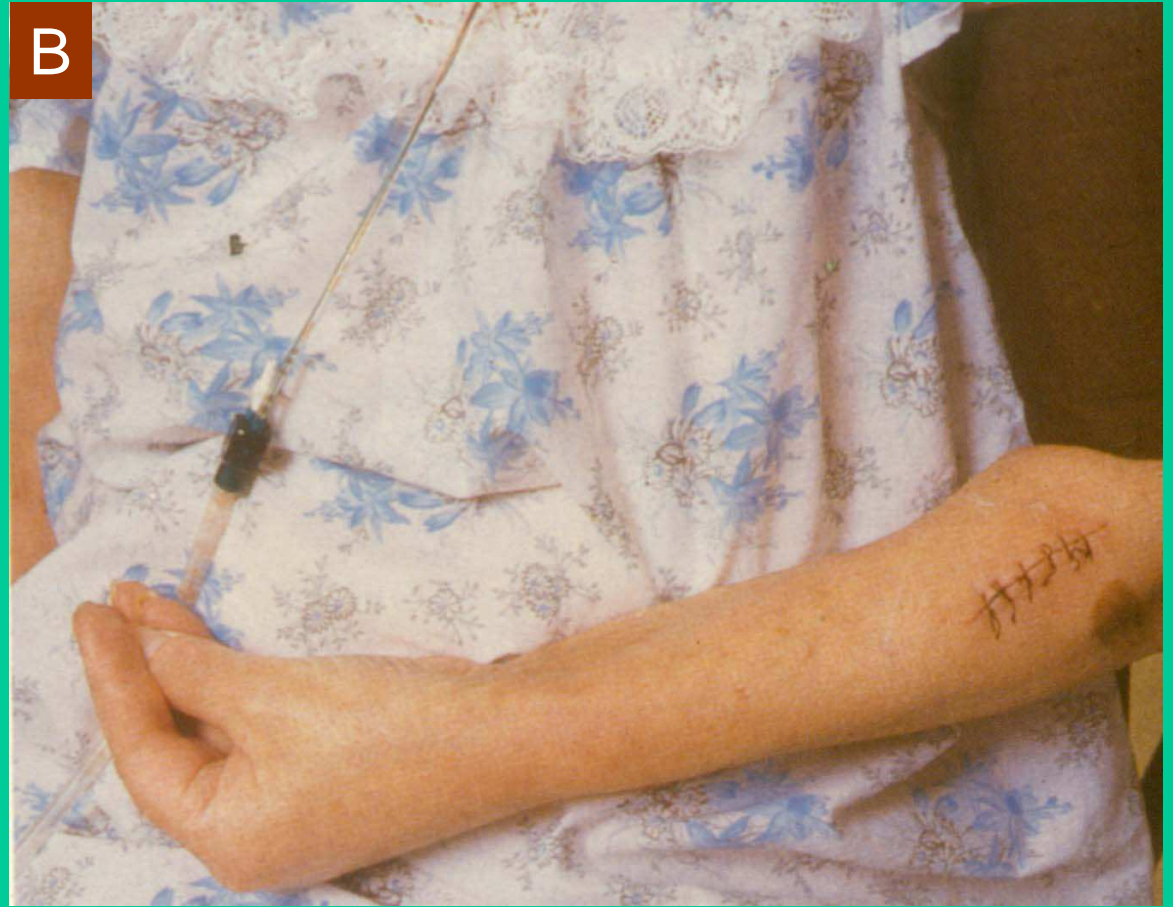
- Cardiaci

  QT lungo nell’ECG
  Aritmie
  Ipotensione
  Scompenso

- Altri

  Cataratta
  Calcificazioni extrascheletriche (nuclei della base, legamenti)
  Alterazioni della coagulazione
  Psoriasi
  Xerodermia
  Alopecia

A

B

Segni e sintomi nell'ipoparatiroidismo: diagnosi differenziale

	Pseudo ipoparatiroidismo	Forma idiopatica	Forma post-chirurgica
Aumentata eccitabilità neuromuscolare	+	+	+
Disturbi psichici	+	+	+
Cataratta	+	+	+/-
Calcificazioni dei gangli basali	+	+	+/-
Q-T lungo all'ECG	+	+	+
Edema papillare	+	+	+
Difetti dentari (ipoplasia)	+	+	+
Calcificazioni sottocutanee	+	-	-
Brachidattilia	+	-	-
Ipostaturismo	+	-	-
Obesità	+	-	-
Faccia rotonda	+	-	-
Ipotiroidismo	+	+	-
Iposurrenalismo	-	+	-
Ipogonadismo primario	+	+	-
Moniliasi	-	+	-
Alopecia	-	+	-
Vitiligo	-	+	-

Ipoparatiroidismo

Diagnosi differenziale

Chirurgia tiroide o collo	Osteodistrofia	Candidosi Vitiligine

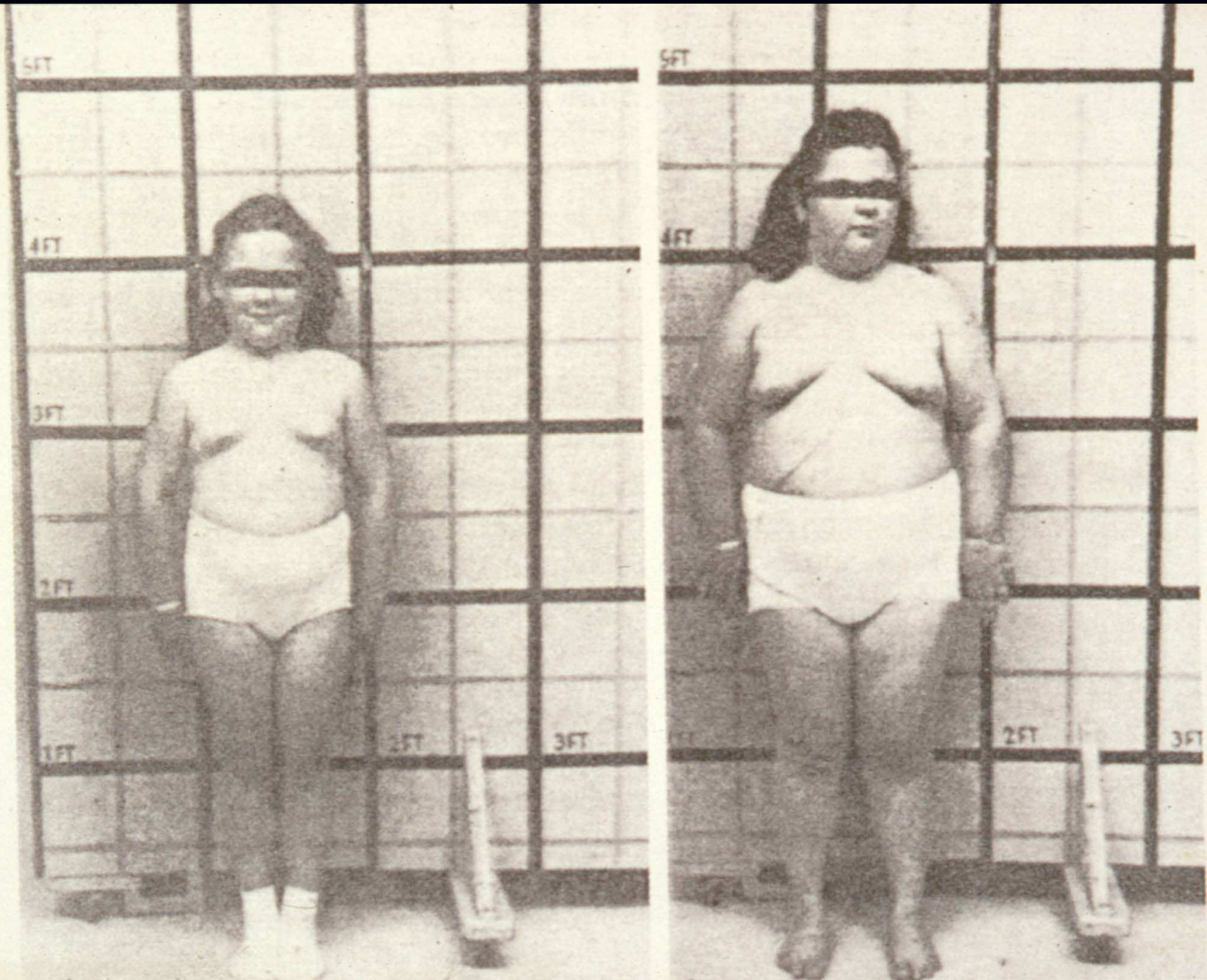
Post-chirurgico	Pseudoipoparatiroidismo (s. di Albright)	Idiopatico (autoimmune)

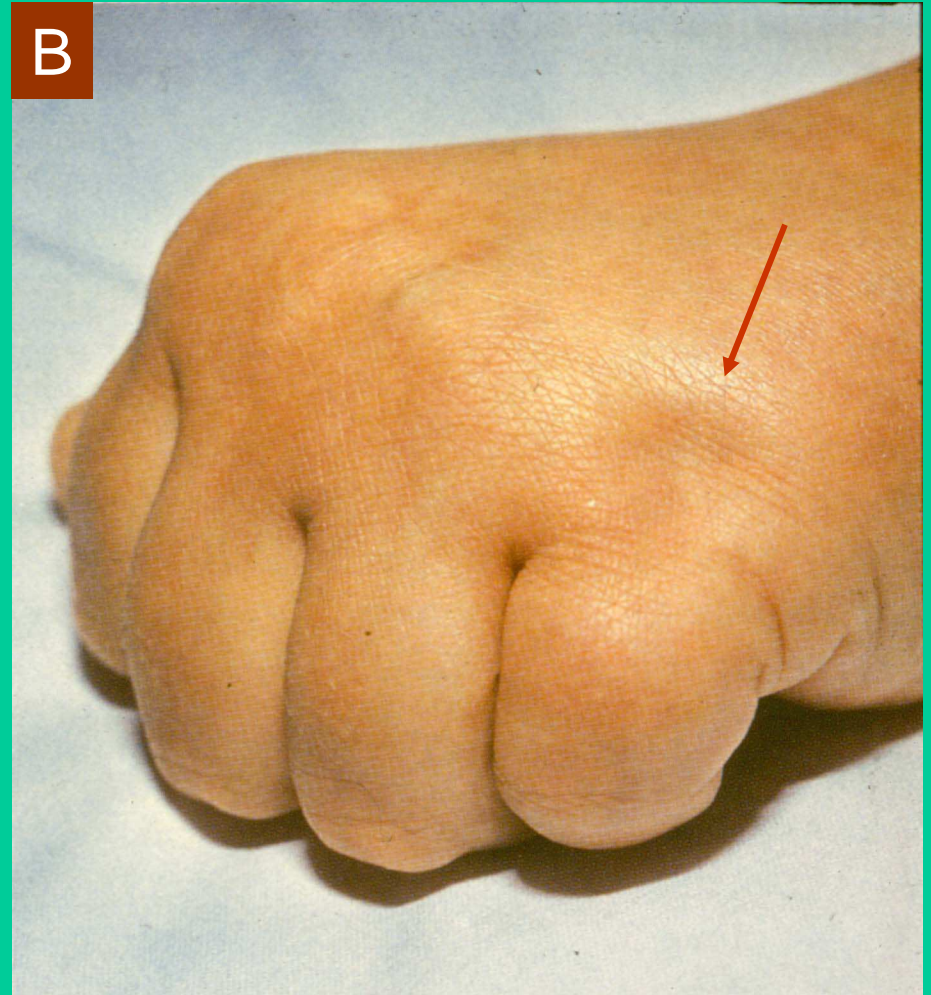
Osteodistrofia ereditaria di Albright

Pseudoipoparatiroidismo da difetto della proteina G_3

Quadro clinico:

- bassa statura
- obesità
- faccia rotonda
- collo corto
- deficit intellettivo
- calcificazioni sottocutanee
- anomalie ossee (metacarpi e/o metatarsi corti)
- ipogonadismo
- ipotiroidismo

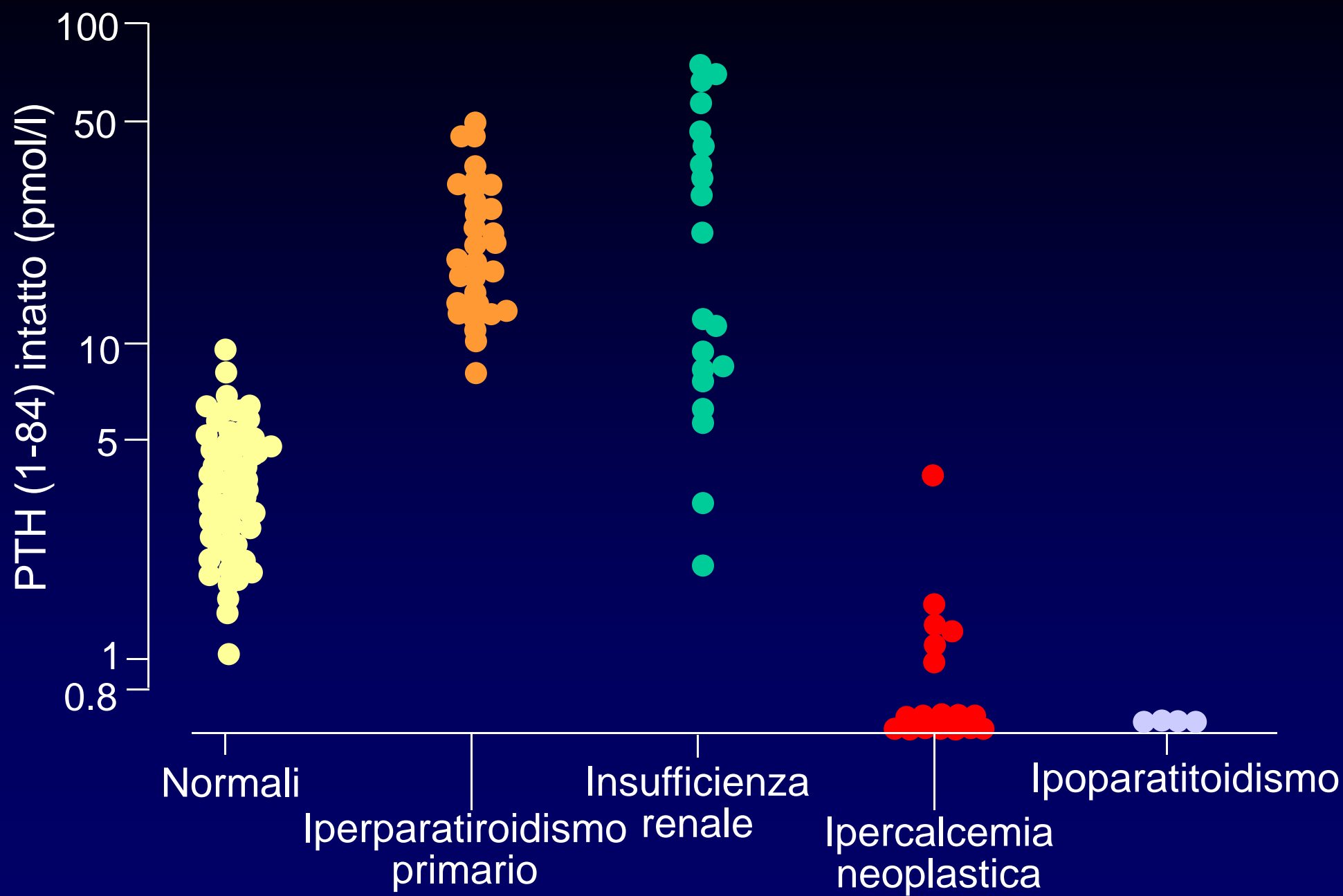
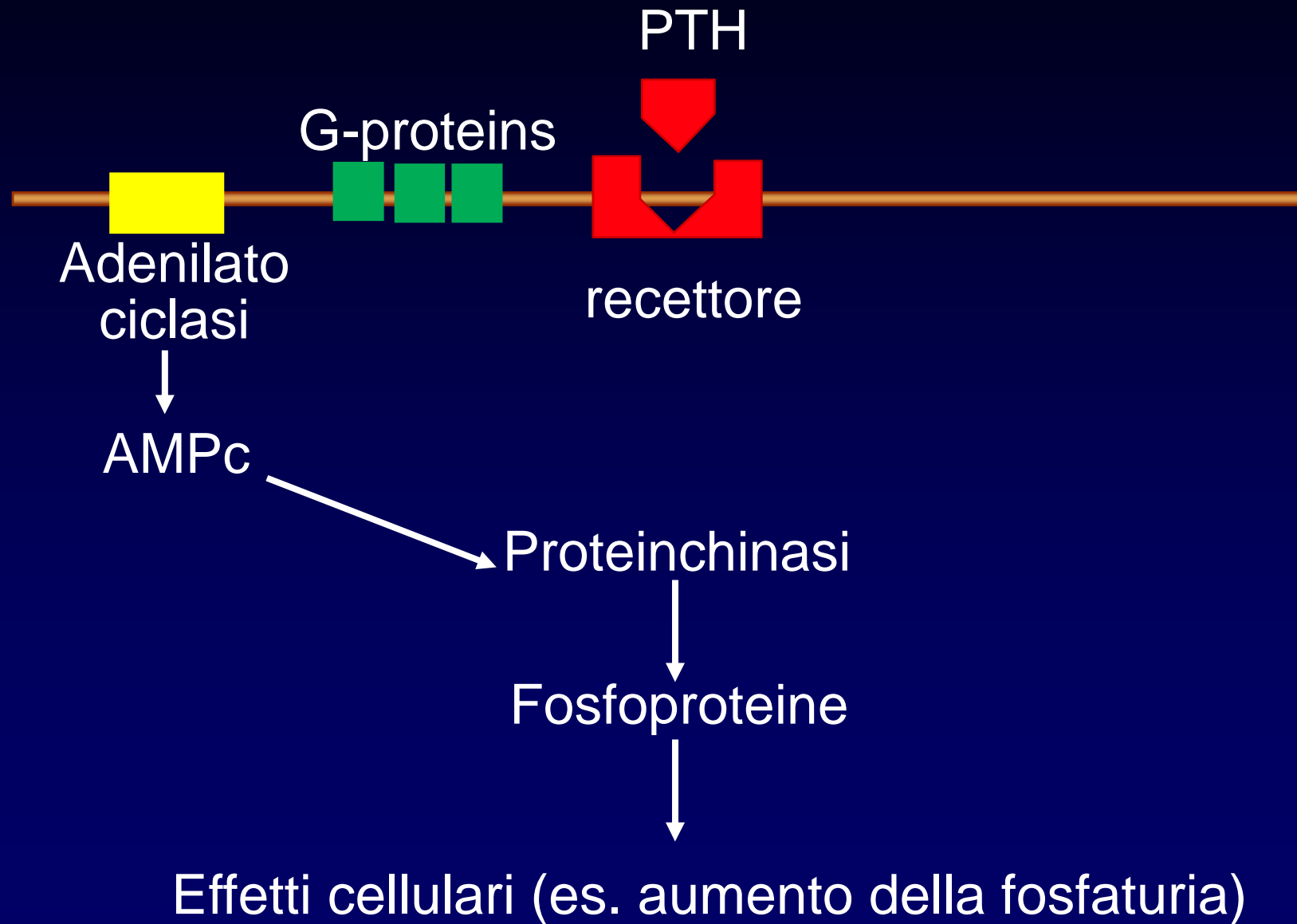
Pseudoipoparatiroidismo

Pseudoipoparatiroidismo

B

Brevità del IV metacarpo

Pseudo-pseudoipoparatiroidismo

- Quadro clinico di osteodistrofia di Albright
- Pseudoipoparatiroidismo in un parente di I° grado
- Normale risposta di U-AMPc al PTH
- PTH normale/aumentato

PTH (1-84) intatto (pmol/l)
100
50
10
5
1
0.8
Normali
Iperparatiroidismo primario
Insufficienza renale
Ipercalcemia neoplastica
Ipoparatitoidismo

MECCANISMO D'AZIONE DEL PTH
PTH
G-proteins
Adenilato ciclasi
recettore
AMPc
Proteinchinasi
Fosfoproteine
Effetti cellulari (es. aumento della fosfaturia)

Caratteristiche biochimiche dei vari tipi di ipoparatiroidismo

	PTH	U-AMPc	Risposta al PTH esogeno	
			U-AMPc	U-P
Deficit secrezione PTH	↓	↓	normale	normale
PTH inattivo	↑	↓	normale	normale
Resistenza al PTH (difetto prossimale)	↑	↓	bassa	bassa
Resistenza al PTH (difetto distale)	↑	↑	normale	bassa

Sindrome poliendocrina autoimmune

Tipo 1 autosomica recessiva
inizia nell'infanzia
maschi e femmine
mutazione nel gene AIRE
anticorpi anti-interferone

Tipo 2 poligenica
inizia in genere fra i 20 e i 60 anni
soprattutto femmine
associata ad HLA DR-3 e DR-4

Sindrome poliendocrina autoimmune – Tipo 1

- Iposurrenalismo
- Ipoparatiroidismo
- Candidosi muco-cutanea

- Ipogonadismo primario, ipotiroidismo, diabete mellito tipo 1
- Malassorbimento (diarrea), epatite cronica attiva, alopecia, vitiligine, anemia perniciosa, miopatie

Sindrome poliendocrina autoimmune – Tipo 2

- Diabete mellito tipo 1
- Ipotiroidismo autoimmune

- Iposurrenalismo, ipofisite

- Celiachia, alopecia, vitiligine, anemia perniciosa, miastenia, polineuropatia